Aus der Abteilung Klinische Forschung der Schering AG, Berlin
(Direktor: Privatdozent Dr. med. G. Laudahn)

Glukosetoleranzstörungen Berufstätiger im Verhältnis zum Lebensalter und Körpergewicht

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von

Michael Zimmermann
aus Ingolstadt

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547025_0077

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann

Referent: Privatdozent Dr. med. Gerhard Laudahn

Korreferent: Professor Dr. med. Max Schwab

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 29. August 1969

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Methodik und Kriterien der Untersuchungen	4
	1. Untersuchungsgut	4
	2. Screening	5
	3. Kontrolluntersuchung	5
	4. Blut- und Harnzuckerbestimmungen	5
	5. Kriterien der Glukosetoleranz	6
	6. Statistik	6
	6.1 Berechnung des oberen Grenzwertes	6
	6.2 Regressionsanalyse	7
III.	Ergebnisse der Untersuchungen	9
	1. Normalbereich des 2 Stunden-Blutzuckerwertes	9
	2. Screening	9
	3. Kontrolluntersuchung	10
	3.1 Ergebnisse	10
	3.2 Statistische Analyse	10
	4. Tabellen und Abbildungen	12
IV.	Besprechung der Ergebnisse	25
	1. Allgemeine Aussagen über Glukosetoleranzteste und ihre Beeinflußbarkeit	25
	2. Glukosetoleranz und Lebensalter	30
	3. Glukosetoleranz und Körpergewicht	35
	4. Glukosetoleranz in Abhängigkeit von Lebensalter und Körpergewicht	41
	5. Geschlechtsunterschiede bei Glukosetoleranzstörungen	43
V.	Zusammenfassung	45
VI.	Literatur	47

I. Einleitung

Der Diabetes mellitus stellt für die Weltgesundheit eine ständig wachsende Belastung dar, der wirksam begegnet werden muß. Daher ist von vielen Seiten, besonders von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), vorgeschlagen worden, Gesundheitsbehörden und andere Organisationen dafür zu gewinnen, Untersuchungen zur Früherkennung dieser Krankheit durchzuführen. Aus der anscheinend gesunden Bevölkerung sollen Personen mit einer herabgesetzten Kohlenhydrattoleranz herausgefunden werden. Das große Interesse, die Krankheit schon in einem subklinischen Stadium erkennen zu können, hat zur Entwicklung zahlreicher Tests für die Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels geführt.

Hier soll ausschließlich auf den Glukosetoleranztest und seine verschiedenen Modifikationen eingegangen werden. Die ersten standardisierten Glukosetoleranztests (GTT) sind von HAMMAN und HIRSCHMAN (20) sowie von JACOBSEN (25) schon 1917 vorgeschlagen worden. In Deutschland hat sich später besonders der STAUB-TRAUGOTT-Test mit seiner oralen Glukosedoppelbelastung durchgesetzt. Im Laufe der Jahre sind zahlreiche modifizierte orale und intravenöse Glukosetoleranztests zum Nachweis eines latenten Diabetes empfohlen worden. Heute wird als Methode der Wahl die einzeitige orale Glukosebelastung mit Bestimmung des Nüchternblutzuckers und des 2-Stundenwerts nach dem Trunk angesehen.

Der Testausfall ist von vielen Faktoren abhängig, von denen hier als Beispiele nur Alter und Geschlecht der Versuchspersonen, Dosis der zugeführten Glukose und Bestimmungsmethode des Blutzuckers genannt werden sollen. Es kommt hinzu, daß verschiedene Untersucher recht unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung des Testausfalls mit "normal" oder "pathologisch" heranziehen. Die abweichenden Ergebnisse in der einschlägigen Literatur werden damit verständlich (39). Deshalb wird mit Recht immer wieder gefordert, die Methoden zu vereinheitlichen. Die WHO bemüht sich, ver-

schieden aufgefaßte Begriffe, Testverfahren und Kriterien zu definieren und zu standardisieren. Die Empfehlungen der WHO liegen dieser Untersuchung zugrunde (61).

Überall in der Welt werden seit etwa 10 Jahren verstärkt Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt, von denen besonders die Bedford-Studie 1962 und die Untersuchung in Birmingham 1962 in England, die Untersuchungen in Magdeburg 1962/63 und München 1967 in Deutschland erwähnt werden sollen (38, 61, 62).

In Berlin ist in den Jahren 1965/66 ebenfalls eine derartige Früherkennungsaktion bei Mitarbeitern zweier Bezirksverwaltungen und eines pharmazeutisch-chemischen Großbetriebs vorgenommen worden, an der der Verfasser als Mituntersucher mit folgender Fragestellung beteiligt war:

1. Vergleich des Testausfalls bei oraler Zufuhr von 75 g Glukose gegenüber einer Dosis von 1 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht

2. Abhängigkeit des Testausfalls vom

2.1 Lebensalter
2.2 Körpergewicht und
2.3 Geschlecht der Versuchspersonen

II. Methodik und Kriterien der Untersuchungen

1. Untersuchungsgut

Zur freiwilligen Untersuchung der Glukosetoleranz mit Hilfe einer oralen Glukosebelastungsprobe wurden Beschäftigte zweier Berliner Bezirksämter und eines pharmazeutisch-chemischen Großbetriebs in Berlin durch Aushang aufgefordert. Insgesamt nahmen an dieser Aktion 4187 Personen teil, davon 2147 Männer und 2040 Frauen. Sie waren zwischen 16 und 65 Jahre alt und wiesen Körpergewichte zwischen 43 und 117 Kilogramm auf.

Nach dem A l t e r wurde eine Klassifizierung der Probanden in 6 Gruppen vorgenommen: bis 20 J., 21-30 J., 31-40 J., 41-50 J., 51-60 J., über 60 J. mit dem G e w i c h t wurde ebenso verfahren. Dabei entstanden folgende 7 Gruppen: bis 50 kg, 51-60 kg, 61-70 kg, 71-80 kg, 81-90 kg, 91-100 kg, über 100 kg. Für eine besondere Aufschlüsselung des Gewichts hinsichtlich der Frage des Unter-, Normal- und Übergewichts hat sich der B R O C A - Index bewährt. Er bedeutet, daß die cm-Zahl, die ein Mensch über 1 Meter groß ist, sein "normales" Gewicht in Kilogramm angibt. Der Broca-Index kann in 7 Gruppen aufgeteilt werden, wie es auch SCHLIACK und Mitarbeiter gemacht haben (51). Dabei bedeuten:

Broca 1 (abnormes Untergewicht)	= 20 kg und mehr unter dem Normgewicht
Broca 2 (starkes Untergewicht)	= 10 kg bis unter 20 kg unter dem Normgewicht
Broca 3 (Untergewicht)	= 3 kg bis unter 10 kg unter dem Normgewicht
Broca 4 (Normgewicht)	= Körpergröße in cm minus 100 ± 3 kg
Broca 5 (Übergewicht)	= 3 kg bis unter 10 kg über dem Normgewicht
Broca 6 (starkes Übergewicht)	= 10 kg bis unter 20 kg über dem Normgewicht
Broca 7 (abnormes Übergewicht)	= 20 kg und mehr über dem Normgewicht.

2. Screening

Die Probanden sollten sich 3 Tage lang vor dem Test ausreichend kohlenhydratreich ernähren und etwa 250-300 g KH am Tag zu sich nehmen. Alle Beteiligten erhielten, nach einem erlaubten leichten Frühstück 1 Stunde vor dem Test, einen Trunk mit 75 g Glukose als 25 %ige Lösung, der innerhalb von 10 Minuten getrunken werden mußte. In den folgenden 2 Stunden durften die Versuchspersonen keine Nahrung zu sich nehmen. Genau 2 Stunden nach der oralen Glukosebelastung wurde eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt und der Harn semiquantitativ (Clinistix) auf Zucker untersucht.

3. Kontrolluntersuchung

Bei den beim Screening erfaßten suspekten Personen wurde der Test in modifizierter Form wiederholt: Nach Entnahme einer kapillären Blutprobe zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers wurde eine orale Glukosebelastung mit 1 g Glukose pro kg Körpergewicht (25 %ige Lösung) durchgeführt. Der Trunk mußte wieder innerhalb 10 min eingenommen werden. Nach 2,3 und 4 Stunden wurde der Blutzucker bestimmt und der Harn 2 und 4 Stunden nach dem Trunk auf Zucker und Aceton geprüft. Zusätzlich zu diesen Untersuchungen wurden eine kurze eigene- und Familienanamnese besonders in Hinblick auf eine eventuelle Diabetesbelastung aufgenommen und eine kurze klinische Untersuchung angeschlossen.

4. Blut- und Harnzuckerbestimmungen

Die Glukosebestimmung im kapillären Blut erfolgte enzymatisch mit Hilfe der Glucoseoxydase. Bei diesem Verfahren der "wahren Glukose"-Bestimmung wird allein die vorhandene Glukosemenge erfaßt, andere reduzierende Substanzen reagieren nicht mit. Prinzip: Während der durch Glucoseoxydase bedingten Oxydation der Glukose zu Glukonsäure findet eine

konkurrierende Reduktion molekularen Sauerstoffs zu Wasserstoffperoxyd statt. Das bei der Reaktion entstehende H_2O_2 wird für den Test benutzt, um ein Chromogen (o-Dianisidin) zu oxydieren, das man der Reaktion als Indikator beifügt. Aus der Intensität der entstehenden Farbtönung kann mit Hilfe einer Eichkurve spektrophotometrisch die Glukose bestimmt werden (15, 63). Die manuellen Tätigkeiten, die dazu nötig sind, können vom Autoanalyzer übernommen werden, der diese Vorgänge automatisiert und abkürzt. Im vorliegenden Fall wurde das Gerät Autoanalyzer Technicon verwendet.

Der Harnzucker wurde mit einem Clinistix-Teststreifen bestimmt, der mit Glucoseoxydase, Peroxydase, o-Toluidin und einem Puffer vor dem Trocknen getränkt wurde. Der zunächst weiße Teststreifen wird bei einem positiven Glukosenachweis blau.

5. Kriterien der Glukosetoleranz

Aus dem Gesamtkollektiv wurden nach Geschlechtern getrennt 2 Teilkollektive zu jeweils 300 Personen gezogen, die wiederum in die oben erwähnten 6 Altersgruppen eingeteilt wurden. Innerhalb der Gruppen wurde mittels statistischer Methoden der Normalbereich des 2 Stunden-Blutzuckerwertes ermittelt und seine obere Begrenzung festgelegt.

6. Statistik

6.1 Berechnung des oberen Grenzwertes

Innerhalb der einzelnen Kollektive wurde der arithmetische Mittelwert der 2 Std.-Blutzuckerwerte bestimmt. Die Errechnung der Standardabweichung erfolgte nach der Formel:

$$s = \pm\sqrt{\frac{s_{(x)}^2 - \bar{x} \cdot s_x}{N - 1}}$$

Darin bedeuten: s = Standardabweichung (mittlerer Fehler der Einzelwerte)

$s_{(x)}^2$ = Summe der quadrierten Einzelwerte

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

s_x = Summe der Einzelwerte

N = Anzahl der Einzeluntersuchungen

Der obere normale Grenzwert des Blutzuckers wurde als $\bar{x} + 2s$ festgelegt.

Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den einzelnen Kollektiven wurde mittels der t-Verteilung nach STUDENT nach folgender Formel geprüft:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{\sqrt{(s_{(\bar{x})})^2 + (s_{(\bar{x}')})^2}}$$

Darin bedeuten: $\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert des einen Kollektivs

$\bar{x}'$ = arithmetischer Mittelwert des Vergleichskollektivs

$(s_{(\bar{x})})^2$

$(s_{(\bar{x}')})^2$ = quadrierte Standardabweichungen der Mittelwerte

Mit den errechneten t-Werten wurden unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade F (= N+N'-2) die zugehörigen p-Werte in einer entsprechenden Tabelle (Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 1960) aufgesucht. Die Signifikanz war gegeben bei $p < 0{,}05$.

6.2 Regressionsanalyse

Mit den Meßdaten von den Personen, bei denen sowohl im Screening als auch bei der Kontrolluntersuchung eine Störung der Glukosetoleranz nachweisbar war, wurde eine multiple Regressionsanalyse mit automatischem Abbau durchgeführt

(Rechenanlage IBM 360/30).*) Dadurch sollte festgestellt werden, ob signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des pathologischen 2 Std.-BZ-Wertes und Alter, Gewicht oder Broca-Index bestehen. Bei diesem Verfahren werden alle nicht signifikanten Variablen im Rechenablauf automatisch eliminiert.

*) Herrn Dr. E. Hartmann, Abt. Verfahrensentwicklung der SCHERING AG Berlin, danke ich für die Programmierung der Untersuchungsdaten zur elektronischen Auswertung.

rücksichtigt wurden. In den Tabellen 6 bis 8 werden die Ergebnisse bei Zusammenfassung aller Versuchspersonen veranschaulicht.

3. Kontrolluntersuchung

3.1 Ergebnisse

Von den beim Screening erfaßten 304 Personen mit einer Glukosetoleranzstörung kamen 224 (= 73,7 %) zu einer Kontrolluntersuchung; davon waren 90 Männer und 134 Frauen. Bei der geänderten Belastung mit 1 g Glukose/kg Körpergewicht wiesen jetzt nur 138 Personen (= 61,6 %) eine Toleranzstörung auf, und zwar von den 90 Männern 60 (= 66,7 %) und von den 134 Frauen 78 (= 58,2 %). Es hatten also mehr als ein Drittel der Nachuntersuchten eine normale Glukosetoleranz.

Die Tabellen 9a bis 9c zeigen die Ergebnisse dieser Kontrolluntersuchung, wieder verteilt nach Alter, Gewicht und Broca-Index, sowie nach Geschlechtern getrennt.

3.2 Statistische Analyse

Der zweimalige pathologische Ausfall des Glukosebelastungstests innerhalb weniger Wochen spricht eindeutig für eine verminderte Kohlenhydrattoleranz bei diesen Personen, die immerhin 3,3 % des Gesamtkollektivs ausmachen.

Die Regressionsanalyse der Werte von 137 der 138 suspekten Personen (ein einzelner Proband unter 20 J. blieb unberücksichtigt) ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Lebensalter und Höhe der Blutzuckerwerte in Form einer Kurvenfunktion, die auch Geschlechtsunterschiede zeigte (Abbildung 1). Für das Gewicht und den Broca-Index konnte hingegen keine Korrelation mit dem Blutzucker nachgewiesen werden. Die Mittelwerte von Alter, Gewicht und Broca sowie der pathologischen 2 Std.-Blutzuckerwerte lagen bei den 60 untersuchten Männern jeweils höher als bei den 77 Frau-

en, die aber überall eine größere Standardabweichung aufwiesen. Der mittlere Blutzucker 2 Stunden nach der Belastung war bei den Männern mit 191,7 mg% gegenüber 183, 1 mg% bei den Frauen erhöht. Eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Blutzucker war für das Kollektiv durch die Funktion $BZ = 142,7 \text{ mg\%} + 0,017 \cdot (\text{Alter})^2$ gegeben. Bei den Männern lag die BZ-Kurve höher als bei den Frauen. Eine zusammenfassende Übersicht gibt Tabelle 10.

Tabelle 1

	MÄNNER					FRAUEN				
Alter	n	$\bar{x}$	$\pm s$	errechneter oberer Grenzwert ($\bar{x}+2s$)	Grenzwert in den Tabellen	n	$\bar{x}$	$\pm s$	errechneter oberer Grenzwert ($\bar{x}+2s$)	Grenzwert in den Tabellen
bis20	50	94,5	13,8	122	125	50	108,4	12,3	133	140
21-30	50	96,5	17,3	131	135	50	107,8	13,6	135	140
31-40	50	94,5	17,6	130	135	50	102,5	17,8	138	140
41-50	50	99,1	17,1	133	135	50	106,2	16,0	138	140
51-60	50	97,9	15,0	128	135	50	105,3	15,4	136	140
üb.60	50	102,6	19,5	142	142	50	106,6	14,7	136	140

Statistische Berechnung des Normalbereichs des 2 Stunden-Blutzuckerwertes durch Herausziehen von Teilkollektiven mit zufälliger Altersverteilung aus dem Gesamtkollektiv von 4187 Probanden.

Tabelle 2

Bezirksämter (2116 Personen)

Alter	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch
bis20	18	0	23	2 (8,7%)	41	2 (4,8%)
21-30	102	4 (3,9%)	178	11 (6,2%)	280	15 (5,4%)
31-40	148	8 (5,4%)	210	13 (6,2%)	358	21 (5,9%)
41-50	172	14 (8,1%)	272	23 (8,5%)	444	37 (8,3%)
51-60	385	46 (11,9%)	432	60 (13,9%)	817	106 (13,0%)
üb.60	102	12 (11,8%)	74	17 (23,0%)	176	29 (16,5%)
	927	84 (9,1%)	1189	126 (10,6%)	2116	210 (9,9%)

Screening-Ergebnisse bei Verwaltungsangestellten aus den Bezirksämtern in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Tabelle 3

Industriebetrieb (2071 Personen)

Alter	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch
bis20	77	1 (1,3%)	67	0	144	1 (0,7%)
21-30	435	8 (1,8%)	303	5 (1,7%)	738	13 (1,8%)
31-40	235	7 (3,0%)	168	11 (6,5 %)	403	18 (4,5%)
41-50	192	6 (3,1%)	155	5 (3,2%)	347	11 (3,2%)
51-60	216	24 (11,1%)	155	18 (11,6%)	371	42 (11,3%)
üb.60	65	9 (13,8%)	3	0	68	9 (13,2%)
	1220	55 (4,5%)	851	39 (4,6%)	2071	94 (4,5%)

Screening-Ergebnisse bei Arbeitern und Angestellten des Industriebetriebs in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Tabelle 4

Bezirksämter (2116 Personen)

Broca	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch
1	6	0	6	1 (16,7%)	12	1 (8,3%)
2	59	5 (8,5%)	103	9 (8,7%)	162	14 (8,6%)
3	127	7 (5,5%)	221	14 (6,3%)	348	21 (6,0%)
4	235	19 (8,1%)	329	38 (11,5%)	564	57 (10,1%)
5	225	21 (9,3%)	231	23 (10,0%)	456	44 (9,6%)
6	206	24 (11,6%)	229	28 (12,2%)	435	52 (12,0%)
7	69	8 (11,6%)	70	13 (18,6%)	139	21 (15,1%)
	927	84 (9,1%)	1189	126 (10,6%)	2116	210 (9,9%)

Screening-Ergebnisse bei Verwaltungsangestellten aus den Bezirksämtern unter Berücksichtigung des Broca-Index.

Tabelle 5

Industriebetrieb (2071 Personen)

Broca	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch
1	11	0	5	1 (20,0%)	16	1 (6,3%)
2	158	1 (0,6%)	151	0	309	1 (0,3%)
3	202	7 (3,5%)	224	7 (3,1%)	426	14 (3,3%)
4	356	13 (3,7%)	220	9 (4,1%)	576	22 (3,8%)
5	246	12 (4,9%)	119	8 (6,7%)	365	20 (5,5%)
6	195	15 (7,7%)	104	10 (9,6%)	299	25 (8,4%)
7	52	7 (13,5%)	28	4 (14,3%)	80	11 (13,7%)
	1220	55 (4,5%)	851	39 (4,6%)	2071	94 (4,5%)

Screening-Ergebnisse bei Arbeitern und Angestellten des Industriebetriebs unter Berücksichtigung des Bròca-Index.

Tabelle 6

Alter	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch
bis20	95	1 (1,1%)	90	2 (2,2%)	185	3 (1,6%)
21-30	537	12 (2,2%)	481	16 (3,3%)	1018	28 (2,8%)
31-40	383	15 (3,9%)	378	24 (6,4%)	761	39 (5,1%)
41-50	364	20 (5,5%)	427	28 (6,6%)	791	48 (6,1 %)
51-60	601	70 (11,6%)	587	78 (13,3%)	1188	148 (12,5%)
üb.60	167	21 (12,6%)	77	17 (22,0%)	244	38 (15,6%)
	2147	139 (6,5%)	2040	165 (8,1%)	4187	304 (7,3%)

Screening-Ergebnisse bei dem Gesamtkollektiv von 4187 Personen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Untersuchten.

Tabelle 7

Gewicht kg	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch
bis50	5	0	81	7 (8,6%)	86	7 (8,1%)
51-60	120	3 (2,5%)	757	50 (6,6%)	877	53 (6,0%)
61-70	561	33 (5,9%)	727	58 (8,0%)	1288	91 (7,1%)
71-80	821	56 (6,8%)	344	36 (10,5%)	1165	92 (7,9%)
81-90	463	30 (6,5%)	102	7 (6,9%)	565	37 (6,5%)
91-100	137	15 (11,0%)	26	6 (23,1%)	163	21 (12,9%)
üb.100	40	2 (5,0%)	3	1 (33,3%)	43	3 (7,0%)
	2147	139 (6,5%)	2040	165 (8,1%)	4187	304 (7,3%)

Screening-Ergebnisse bei dem Gesamtkollektiv von 4187 Personen in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Untersuchten.

Tabelle 8

Broca	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch	unter-sucht	davon pathologisch
1	17	0	11	2 (18,2%)	28	2 (7,1%)
2	217	6 (2,8%)	254	9 (3,5%)	471	15 (3,2%)
3	329	14 (4,3%)	445	21 (4,7%)	774	35 (4,5%)
4	591	32 (5,4%)	549	47 (8,6%)	1140	79 (6,9%)
5	471	33 (6,9%)	350	31 (8,9%)	821	64 (7,8%)
6	401	39 (9,7%)	333	38 (11,4%)	734	77 (10,5%)
7	121	15 (12,4%)	98	17 (17,3%)	219	32 (14,6%)
	2147	139 (6,5%)	2040	165 (8,1%)	4187	304 (7,3%)

Screening-Ergebnisse bei dem Gesamtkollektiv von 4187 Personen unter Berücksichtigung des Broca-Index der Untersuchten.

Tabelle 9a

Alter	Männer		Frauen		Gesamtzahl	
	nach-unter-sucht	davon pathologisch	nach-unter-sucht	davon pathologisch	nach-unter-sucht	davon pathologisch
bis20	0	0	2	1	2	1
21-30	5	1	15	6	20	7
31-40	11	6	20	12	31	18
41-50	16	13	23	16	39	29
51-60	46	34	59	32	105	66
üb.60	12	6	15	11	27	17
	90	60 (66,7%)	134	78 (58,2%)	224	138 (61,6%)

Ergebnisse der Kontrolluntersuchung bei 224 Personen, die bei dem Screening durch eine pathologische Glukosetoleranz aufgefallen waren.

a) Altersabhängigkeit

Tabelle 9b

Gewicht kg	Männer nach-untersucht	Männer davon pathologisch	Frauen nach-untersucht	Frauen davon pathologisch	Gesamtzahl nach-untersucht	Gesamtzahl davon pathologisch
bis 50	0	0	6	2	6	2
51- 60	1	0	44	26	45	26
61- 70	24	14	46	27	70	41
71- 80	34	21	28	14	62	35
81- 90	18	13	3	2	21	15
91-100	11	10	6	6	17	16
üb.100	2	2	1	1	3	3
	90	60 (66,7%)	134	78 (58,2%)	224	138 (61,6%)

Ergebnisse der Kontrolluntersuchung bei 224 Personen, die bei dem Screening durch eine pathologische Glukosetoleranz aufgefallen waren.

b) Gewicht

Tabelle 9c

Broca	Männer nachuntersucht	Männer davon pathologisch	Frauen nachuntersucht	Frauen davon pathologisch	Gesamtzahl nachuntersucht	Gesamtzahl davon pathologisch
1	0	0	2	0	2	0
2	3	1	9	3	12	4
3	8	2	18	10	26	12
4	19	12	39	21	58	33
5	24	16	24	17	48	33
6	25	20	30	16	55	36
7	11	9	12	11	23	20
	90	60 (66,7%)	134	78 (58,2%)	224	138 (61,6%)

Ergebnisse der Kontrolluntersuchung bei 224 Personen, die bei dem Screening durch eine pathologische Glukosetoleranz aufgefallen waren.

c) Broca-Index

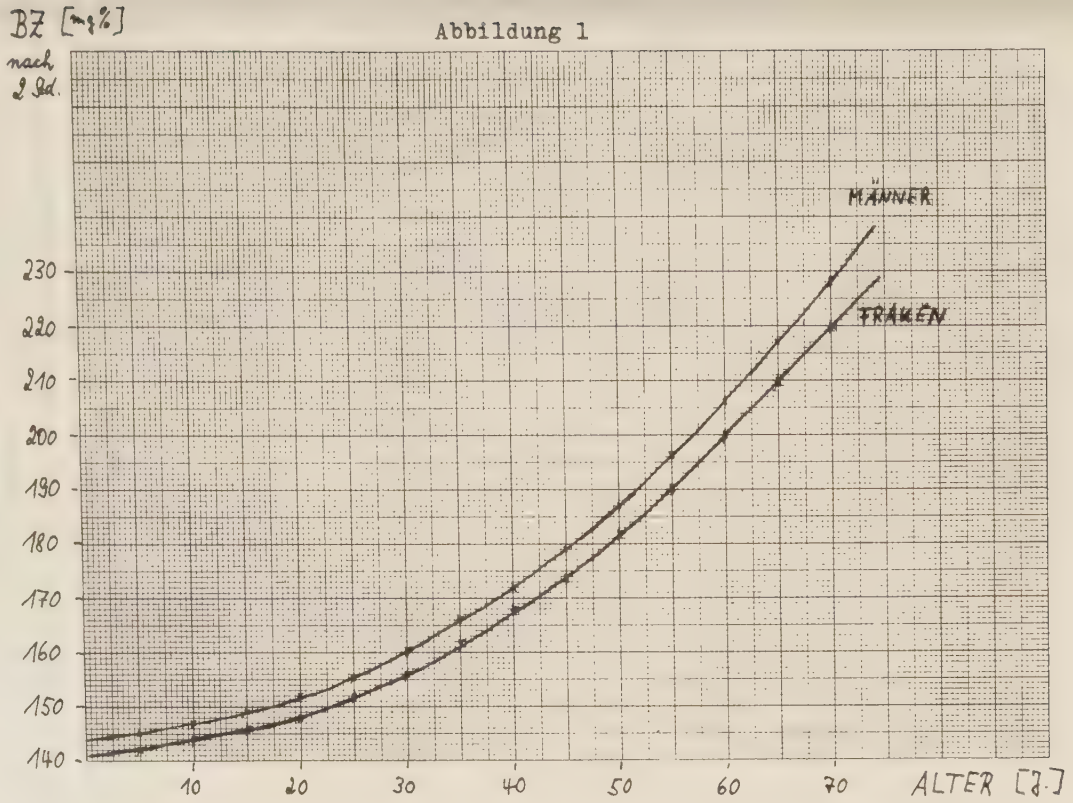
Tabelle 10

	Männer	Frauen	Gesamtergebnis
untersucht	60	77	137
Alter (J.)	51,5 ± 8,2	49,0 ± 10,9	50,1 ± 9,9
Gewicht (kg)	80,8 ±11,2	67,4 ± 11,9	73,3 ± 13,4
Broca-Index	5,3 ± 1,2	4,9 ± 1,3	5,1 ± 1,3
2 Std. BZ (mg%)	191,7 ±49,7	183,1 ± 60,9	186,9 ± 56,3
Korrelation zwischen Alter und BZ (J.) (mg%)	BZ = $144,8+0,017(\text{Alter})^2$	BZ = $142,0+0,016(\text{Alter})^2$	BZ = $142,7+0,017(\text{Alter})^2$

(Angaben von Alter, Gewicht, Broca-Index und Blutzucker als Mittelwert ± Standardabweichung)

Zusammenfassendes Ergebnis der Regressionsanalyse von 137 suspekten Personen.

Abbildung 1



Pathologische 2 Std. - BZ - Werte bei 137 Personen in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht (nach der Regressionsanalyse)

IV. Besprechung der Ergebnisse

1. Allgemeine Aussagen über Glukosetoleranztests und ihre Beeinflußbarkeit

Der Glukosetoleranztest (GTT) gibt einen Einblick in die Funktion des Kohlenhydratstoffwechsels. Ein einmaliger Nachweis eines pathologischen Testausfalls ist nicht unbedingt beweisend für einen Diabetes mellitus. Ehe die Diagnose "subklinischer Diabetes" gestellt werden kann, ist der mehrmalige Nachweis einer herabgesetzten Glukosetoleranz zu erbringen; das gilt besonders für Blutzuckerwerte im Grenzbereich zwischen normal und pathologisch. Es ist selbstverständlich, daß außerdem das gesamte klinische Bild stets mitberücksichtigt werden muß.

Sicher sind Ergebnisse von Glukosetoleranzproben gleich welcher Art nicht unbedingt reproduzierbar (13, 34, 56). Das erschwert die Aussage einer Glukosebelastung. UNGER fand, daß bei Wiederholung eines Tests nach 21 Tagen nur drei Viertel der Probanden dasselbe Resultat aufwiesen wie beim ersten Test (56). Von HORVATH u.a. wurde bei 11 Tests an einem Probanden jeder Typ einer möglichen Blutzuckerkurve von "flach" bis "diabetisch" gefunden (24) MIRSKY stellte fest, daß jeder "Diabetiker" genannt werden kann, wenn nur eine genügende Anzahl oraler GTTs durchgeführt wird. Andere Autoren jedoch haben auch bei wiederholten Tests einheitliche Ergebnisse erhalten (18, 23, 26).

Die Frage, ob der orale oder der intravenöse GTT den Vorzug verdient, ist nicht entschieden. Viele ziehen den i.v. GTT vor, da er genauer dosierbar ist, eine kürzere Zeit erfordert, den Magen-Darm-Trakt umgeht und einen einzigen Meßwert liefert, der mathematisch besser interpretierbar ist (32, 36). Außerdem soll er leichter eine verminderte Glukosetoleranz aufdecken (50). Der orale Test hat aber sicherlich dann seine Berechtigung, wenn er als Suchtest bei Reihenuntersuchungen eingesetzt wird. Er ist

insgesamt weniger aufwendig, gibt an Hand des 2 Stunden-Blutzuckerwertes einen sofortigen Überblick und erfordert keine weiteren Rechengänge. Durch den länger andauernden Blutzuckeranstieg beim oralen Test erfolgt wahrscheinlich eine bessere und physiologischere Stimulierung der Insulinsekretion, was zur Erkennung subklinischer Diabetiker von Vorteil ist. Die intravenöse Applikation mit dem schnell vorübergehenden Anstieg des Blutzuckers scheint dann überlegen zu sein, wenn konstitutionelle und nicht-endokrine Einflüsse untersucht werden sollen (43). Die Reproduzierbarkeit soll bei wiederholten i.v. Tests besser sein als bei den oralen Glukosetoleranztests (45).

Nach NILSSON beeinflussen folgende allgemeine Faktoren im wesentlichen jeden Test:

1) Körperlicher und psychischer Allgemeinzustand
2) Körperliche Anstrengung kurz vor oder während der Durchführung des Tests
3) Art der Ernährung, besonders KH-Einnahme in den letzten Tagen
4) Tagesrhythmus des Blutzuckers

Dazu kommen bei dem oralen GTT von Seiten des Magen-Darmkanals Faktoren wie Schnelligkeit der Magenentleerung, Darmperistaltik, Verteilung und Resorption der Glukose im Darm. Auch die Reaktion der Leber, die besonders empfindlich auf die Glukosekonzentration im Pfortaderblut reagiert, spielt eine wesentliche Rolle. Selbst das Rauchen kann im Sinne einer Blutzuckersteigerung den Test beeinflussen (LUNDBERG und THYSELIUS-LUNDBERG, 1931) (43).

Weiterhin wird für die verminderte KH-Toleranz mangelnde körperliche Aktivität diskutiert. BLOTNER stellte 1945 fest, daß längere Bettruhe zu abnormen Blutzuckerverlaufskurven führen kann (4). MARBLE vertrat 1946 die Ansicht, daß mindestens ein Teil der verminderten Zuckertoleranz im Alter auf die relative Inaktivität zurückgeführt werden kann. WAITZKIN fand 1966 im Gegensatz dazu keinen Unter-

schied bei der Gegenüberstellung der Glukosetoleranz von Bettlägerigen und körperlich leicht bis mäßig Aktiven (60). BÜHR stellte fest, daß bei täglichen aktiven krankengymnastischen Übungen selbst während 20wöchiger Liegedauer keine entscheidende Änderung der Blutzuckerbelastungskurve eintritt (6).

In diesem Zusammenhang sind selbst durchgeführte Untersuchungen der Glukosetoleranz alter und bettlägeriger Menschen interessant. Es wurden 44 Krankenhauspatienten einer inneren Abteilung getestet, die 66-88 Jahre alt waren. Ausgeschlossen waren bekannte Diabetiker, Leberkranke, Hyperthyreote und Patienten mit fieberhaften Infekten. Von 18 Männern zeigten 12, von 26 Frauen 19, also insgesamt 31 (= 70,5 %) Patienten einen Blutzuckerwert von 140 mg% und mehr 2 Std. nach oraler Belastung mit 1 g Glukose pro kg Körpergewicht. Zu dieser erstaunlich hohen Zahl pathologischer Teste haben sicher nicht nur Alter und körperliche Ruhe, sondern auch Krankheiten und deren Behandlung beigetragen. MOSENTHAL und BARRY hatten bei ihren Untersuchungen den Eindruck, daß viele unterschiedliche Krankheiten wie Arthritis, Carcinom, Lues, Hypertonus und Nephritis eine Minderung der KH-Toleranz nach sich zogen (41). FREHNER und WEGMANN (16) fanden bei 40 % der Herzinfaktpatienten 5 Wochen nach dem Ereignis einen pathologischen i.v.GTT, wobei dieser natürlich auch Ausdruck einer versteckten KH- und Fettstoffwechselstörung sein kann, die einen pathologischen Gefäßprozeß zur Folge hatten. Bei der Behandlung können Präparate wie z.B. Sali-Diuretika und Hormone oder sonstige in diesem Zusammenhang unbeachtete therapeutische Maßnahmen den Testausfall beeinflussen.

Zur Frage der körperlichen Betätigung läßt die Aufteilung der Diabetes-Suchaktion in Personen der Bezirksämter und Beschäftigte des Industriebetriebs einen interessanten Schluß zu. Obwohl nahezu dieselbe Zahl von Personen in beiden Bereichen untersucht wurde (2116 in den Bezirksämtern, 2071 im Industriebetrieb), wiesen ganz überwiegend die An-

gehörigen der Bezirksämter Glukosetoleranzstörungen auf. Nach dem Ergebnis des Screening hatten sie mit 9,9% gegenüber 4,5% des Industriebetriebs mehr als doppelt so häufig eine Glukosetoleranzminderung. Die Angestellten der Bezirksämter wiesen in allen Altersgruppen einen höheren Prozentsatz an Störungen auf.

Als Ursache für die geringere Anzahl von Fällen mit Glukosetoleranzminderung in dem Industriearbeiterkollektiv könnte das jüngere Durchschnittsalter in Frage kommen: Es betrug 45,6 Jahre, lag aber bei den Verwaltungsangestellten mit 49,9 Jahren nur geringfügig höher. Es muß deshalb angenommen werden, daß auch die Art der Tätigkeit eine Rolle spielt. Die Beschäftigten der Bezirksämter haben überwiegend eine sitzende Tätigkeit im Gegensatz zu der vorwiegend körperlichen Arbeit im Industriebetrieb. - Interessant ist, daß bei der Nachuntersuchung nur 18% der Industriearbeiter eine normale Glukosetoleranz hatten, während es bei den Verwaltungsangestellten 50% waren. Daraus muß die Folgerung gezogen werden, daß eine Glukosetoleranzminderung bei körperlich schwerer arbeitenden Menschen ernster zu bewerten ist und damit stärker auf einen subklinischen Diabetes weist. Das Körpergewicht war in beiden Gruppen vergleichbar. (17)

Die Kontrolluntersuchung mit der individuellen Glukosebelastung von 1 g/kg Körpergewicht gegenüber der pauschalen Belastung mit 75 g Glukose beim Screening zeigt eindeutig, daß die zugeführte Glukosemenge das Ergebnis eines oralen GTTs beeinflußt. Von den in der Filteruntersuchung "verdächtigen" Personen hatten bei der Kontrolluntersuchung nur 62% eine pathologische Glukosetoleranz. Dabei fällt auf, daß von 41 Probanden mit Untergewicht bei der individuellen Belastung 25 eine normale Toleranz aufweisen. Dagegen ist bei 19 von 20 Untersuchten mit einem Gewicht über 90 kg weiter eine KH-Stoffwechselstörung nachgewiesen worden. Offenbar sind die untergewichtigen Personen, besonders die Frauen, beim Screening zu hoch mit Glukose belastet worden.

Weiter ist auffallend, daß bei der Nachuntersuchung im Gegensatz zum Screening die Männer vermehrt Störungen zeigen. Das Ergebnis der Kontrolluntersuchung läßt vermuten, daß Stoffwechselgesunde nur eine bestimmte Glukosemenge pro Zeiteinheit und Kilogramm Körpergewicht umsetzen können. Die Glukosebemessung nach dem Gewicht scheint also ein genaueres Ergebnis zu bringen und die echten Glukose-Toleranzstörungen besser zu erfassen.

2. Glukosetoleranz und Lebensalter

Störungen der Glukosetoleranz und ihre Beziehungen zum Alter sind schon frühzeitig untersucht worden. In den meisten wissenschaftlichen Arbeiten ist dabei eine Verschlechterung der Glukosetoleranz mit zunehmendem Lebensalter beschrieben worden (1, 7, 10, 12, 22, 31, 37, 53, 54, 59). Nur wenige Untersucher haben keine bemerkenswerten Unterschiede in der Glukosetoleranz in Abhängigkeit vom Lebensalter finden können (8, 40, 41, 50, 52, 56).

Autoren wie SPENSE 1920 (54), MARSHALL 1931 (37) und DEREN 1937 (12) haben schon damals Korrelationen mit dem Alter gefunden, ebenso wie später HOFSTATTER 1945 (22), ALBANESE 1954 (1), CHESROW und BLEYER 1954 (7), SILVERSTONE 1957 (53), DANOWSKI 1957 (10) und in jüngerer Zeit VECCHIO 1965 (59) und KENT 1968 (31). Es muß aber auch festgehalten werden, daß namhafte Forscher wie MOSENTHAL und BARRY 1950 (41), UNGER 1957 (56), MOORHOUSE 1964 (40) und schon 1938 SHORT und JOHNSON (52) bei ihren Untersuchungen keine signifikanten Störungen der Glukosetoleranz mit zunehmendem Alter gefunden haben. Auch SCHILLING und Mitarbeiter haben 1965 bei klinisch und anamnestisch völlig unauffälligen Kontrollpersonen keinen Einfluß des Alters auf die Glukosetoleranz feststellen können (50). CHLOUVERAKIS hat 1967 ebenfalls keine bemerkenswerte Änderung der Glukosetoleranz im Alter gefunden (8).

Bei dem hier durchgeführten Screeningtest ergab sich eine Zunahme von Glukosetoleranzstörungen mit dem Alter, die besonders jenseits des 50. Lebensjahres deutlich wurde. Während bis zum 50. Lebensjahr die Häufigkeit der Störungen von 1,6 bis auf mehr als 6 % der Gesamtuntersuchten ansteigt, liegen die Werte jenseits des 50. Jahres bei 12,5 bis über 15 %, d.h. jeder 7.-8. Untersuchte über 50 Jahre hatte bei der Erstuntersuchung einen pathologischen Befund. Allerdings waren nicht alle Probanden vor Testbeginn nüchtern.

Die Kontrolluntersuchung selbst sagt über eine Relation der Glukosetoleranzstörungen mit dem Alter nicht viel aus; schließlich ist ja beim Screening schon eine Auslese nach dem Alter getroffen worden. Betrachtet man jedoch die 138 Personen mit einer zweimal nachgewiesenen Störung, so zeigt sich, daß die höheren pathologischen BZ-Werte bei den älteren Untersuchten auftreten. Bei der groben Aufteilung in zwei Gruppen, nämlich bis 50 J. und über 50 J., erkennt man, daß mit höheren Blutzuckerwerten sich das Verhältnis immer mehr zugunsten der älteren Gruppe verschiebt:

Blutzucker	bis 50 J.	über 50 J.
Grenzwert		
bis 169 mg%	36	35
170 - 199 mg%	14	17
200 - 249 mg%	4	18
250 - 299 mg%	1	8
300 mg% und mehr	0	5
	55	83

Die Regressionsanalyse hat dann auch einen signifikanten Anstieg des pathologischen Blutzuckers mit zunehmendem Alter deutlich gemacht. - Im höheren Lebensalter scheinen also nicht nur allgemein häufiger Glukosetoleranzstörungen aufzutreten, auch der Schweregrad der Störungen, kenntlich an den absoluten Höhen der Blutzuckerwerte 2 Stunden nach der oralen Belastung, nimmt nach diesen Befunden zu.

Eine gut vergleichbare Untersuchung über mehrere Jahre in Cleveland/Ohio erbrachte bei über 250 000 getesteten Personen 3,9 % positive Resultate (bei einer oralen Belastung mit 75 g Glukose und einem kritischen Wert von 140 mg% 2 Std. nach dem Test). Es kamen davon drei Viertel zu einer Nachuntersuchung, bei der dann 74 % erneut einen positiven Test zeigten. Die Frauen waren in allen Altersgruppen häufiger vertreten. Bei beiden Geschlechtern war ein Ansteigen der pathologischen Fälle mit dem Alter deutlich erkennbar (31).

Zu einem weiteren Vergleich sollen die Ergebnisse einer Un-

tersuchung der Glukosetoleranz in der Allgemeinbevölkerung der englischen Stadt Birmingham dienen. Bei einer Auswahl von 345 Personen, die nachweislich keine Glukosurie gehabt hatten und als Kontrollgruppe dienen sollten, wurde bei einem oralen GTT mit 50 g Glukose festgestellt, daß lediglich 191 eine völlig normale Glukosetoleranz aufwiesen. Die bei einem Grenzwert von 120 mg% BZ nach 2 Std. erfaßten pathologischen Fälle nahmen mit dem Alter deutlich an Zahl zu. Bis 30 Jahre hatte niemand eine krankhafte Störung, zwischen 30 und 49 Jahren wiesen jedoch 2,9 % eine solche auf. Mit 50 Jahren und darüber hatten etwa 17 % aller Männer, und mit 70 Jahren und darüber sogar etwa 25 % aller Frauen eine diabetische Stoffwechsellage (62).

Diese bei einem Kriterium von 120 mg% nach 2 Stunden gewonnenen Zahlen erscheinen zu hoch; bei Beachtung geschlechts- und altersspezifischer Grenzwerte, wie das in der vorliegenden Untersuchung geschah, wären die Zahlen mit Sicherheit niedriger ausgefallen.

ROST u.a. haben vorgeschlagen, für die Beurteilung des GTTs mit 100 g Glukose altersabhängige Standardbereiche zu beachten, da sich erfahrungsgemäß die Zuckertoleranz mit zunehmendem Alter verschlechtere. Nach statistischer Auswertung sollen BZ-Werte $> \bar{x}+2s$ für einen Diabetes mellitus sprechen, während Werte $< \bar{x}+s$ als normal zu bezeichnen sind. Der Verdachtsbereich für einen Diabetes würde dann zwischen $> \bar{x}+s$ und $< \bar{x}+2s$ liegen. Nach diesen Kriterien halten die Autoren beim 2 Stunden-Blutzucker einen Wert über 155 mg% im Alter von 20-40 J. für pathologisch. Von 40-49 J. sollen Werte über 160 mg%, von 50-59 J. über 170 mg%, von 60-69 J. über 180 mg% und von 70-79 J. BZ-Werte über 190 mg% für einen Diabetes sprechen (49).

Unsere Grenzwerte liegen nach der statistischen Untersuchung der altersgruppierten Teilkollektive eindeutig unter diesen Werten. Allerdings sind die Probanden alle berufstätig gewesen, es fehlen daher die Altersgruppen über 65 Jahre zur näheren Analyse dieses Problems. Die Aufstellung alters-

abhängiger Grenzwerte ist aber durchaus zu begrüßen, da bei einem einheitlichen Grenzwert (z.B. 120 mg%) viele alte Menschen schon als Diabetiker eingestuft werden, obwohl es sich bei ihnen lediglich um eine altersbedingte, noch "normale" Blutzuckererhöhung auf einen Glukosereiz handelt.

Worin liegen nun die Ursachen für die Verschlechterung der Glukosetoleranz im zunehmenden Alter? SILVERSTONE und Mitarbeiter fanden durch Untersuchungen mit i.v. GTTs und Insulingaben, daß mit steigendem Alter 1. die Eliminationszeit der Glukose im Blut verlängert ist, 2. eine Insulingabe bei älteren Menschen einen geringeren Einfluß auf das Verschwinden der Glukose als bei den jüngeren Personen hat. Diese Reduktion ist nicht unbedingt mit verändertem Zellstoffwechsel erklärbar. Auch eine Abnahme der Zahl metabolisierender Einheiten im Alter kann ähnliches bewirken. Weiterhin diskutieren die Autoren die Möglichkeit einer inadäquaten Freisetzung von Insulin aus dem Pankreas und einer gesteigerten Inaktivierung von endogen freigesetztem Insullin (53).

So wird der Altersdiabetes heute allgemein als inkomplette Insuffizienz der B-Zellen des Pankreas aufgefaßt. Möglicherweise liegt außerdem zuwenig wirksames Insulin vor. Die Insulinantwort auf eine Glukosebelastung ist im Alter langsamer geworden, obwohl eventuell sogar eine vermehrte Insulinreserve im Pankreas vorübergehend besteht (35, 64a).

In letzter Zeit ist festgestellt worden, daß Altersdiabetiker mit mangelhafter Insulinausschüttung nach intravenös verabfolgter Glukose bei gleichzeitiger Sekretingabe annähernd normal reagieren. Das deutet darauf hin, daß die Reaktion des Pankreas auf Glukosegabe gestört ist, obwohl ausreichende Insulinreserven verfügbar sind. In der Pathogenese des Diabetes ist mit diesem interessanten Befund die Frage einer mangelhaften Sekretion intestinaler Hormone, die auch durch das Alter bedingt sein kann, wieder in den Vordergrund gerückt (47).

Eine Insulinsekretionsstarre im Alter könnte man durch eine Inselzellschädigung, eine Fibrose und Hyalinose mit Permeabilitätsstörungen der Kapillaren erklären, die mit zunehmendem Alter auftreten können und auch bei Altersdiabetikern morphologisch häufiger als bei älteren Nichtdiabetikern gefunden werden. Weiter wird noch eine Anomalie des Enzymmechanismus in den Inselzellen diskutiert (64 a,b).

3. Glukosetoleranz und Körpergewicht

Übergewichtige Diabetiker bilden die größte Gruppe erwachsener Diabetespatienten (HÖLZER, 21). Schon oft sind die Zusammenhänge zwischen dem Gewicht, besonders im Hinblick auf Fettleibigkeit, und dem Auftreten eines Diabetes Mellitus diskutiert worden. Während UNGER bei seinen Untersuchungen 1957 keine besondere Beziehung des Gewichts zum Ausfall der Glukosetoleranztests feststellen konnte (56), sind sich viele andere Autoren eigentlich darüber im klaren und konnten ihrerseits durch Untersuchungen bestätigen, daß Fettleibigkeit und Übergewicht mit einer Glukosetoleranzstörung einhergehen können (3, 27, 29, 42, 44, 57). JOHN 1934 (27), OGILVIE 1935 (44), NEWBURGH und CONN 1939 (42) und JOSLIN 1940 (29) haben schon damals diese Zusammenhänge untersucht und wie VAJDA 1964 (57), BJÖRNTORP 1965 (3) und andere eine Zunahme der Glukosetoleranzstörungen mit ansteigendem Gewicht, besonders bei Adipositas, entdeckt.

Auch in dieser Arbeit bestätigt sich, daß übergewichtige Personen eher eine Toleranzstörung zeigen als norm- oder untergewichtige. Die Brocaverteilung beim Screening macht klar, daß die Übergewichtigen mit 7,8 - 14,6 % etwa doppelt bis dreimal so häufig mit Störungen aufgefallen sind. Zugleich wird deutlich, daß mit jeder Brocastufe sich die Glukosetoleranz verschlechtert (Tab. 8). Hierbei muß der Wert von Broca 1 wegen der zu geringen Zahl der Gesamtuntersuchten unberücksichtigt bleiben. - Bei der Kontrolluntersuchung haben 72 % der Personen mit einem Übergewicht von 10 kg und mehr (Broca 6 und 7) erneut eine Minderung der Glukosetoleranz gezeigt, dagegen nur 40 % der Untergewichtigen. Von den Probanden mit über 90 kg und mehr Gewicht hatten 19 von 20 eine bleibende Glukosetoleranzstörung.

Aus unseren Untersuchungen geht damit hervor, daß übergewichtige Personen häufiger zu einer verminderten Glukosetoleranz und damit wahrscheinlich auch eher zum Diabetes neigen als normalgewichtige.

Bei den Untersuchungen von JOHN hatten 118 von 182 fettleibigen Erwachsenen (65 %) eine hyperglykämische Glukosetoleranzkurve (28). 1946 stellte JOSLIN fest, daß neuentdeckter Diabetes in 80 % mit Übergewicht, in etwa 50 % mit Adipositas verbunden war. JAHNKE entdeckte bei 128 Adipösen, bei denen ein Diabetes nicht bekannt war, in 27 % einen subklinischen Diabetes. Eine Kombination von Übergewicht und genetischer Diabetesbelastung fand er zu 61 %. 1965 berichtete STEINER über 31 Fettleibige, von denen 21 eine pathologische Zuckertoleranz hatten (55). SCHLIACK fand bei der Auswertung von über 20 000 Urinteststreifen in Berlin, daß von den normalgewichtigen Untersuchten 1 % zuckerkrank waren, daß jedoch bei 10 kg Übergewicht die Diabeteshäufigkeit schon 3 % und bei 25 kg Übergewicht 10 % betrug.

Aus allen diesen Beispielen geht die enorme Bedeutung des Gewichts für die Glukosetoleranz hervor. NEWBURGH und CONN halten die Fettleibigkeit für die Hauptursache und sehen in der Hyperglykämie ein sekundäres Phänomen. Sie nehmen an, daß 60-70 % dieser anscheinend gesunden, aber fettleibigen Menschen eine verminderte Glukosetoleranz haben. Die Erklärung dafür, daß nicht alle Adipösen einen pathologischen GTT aufweisen, könnte in dem Befund OGILVIEs liegen, daß die verminderte Toleranz auf die Dauer der Fettleibigkeit zu beziehen ist und nicht so sehr auf den Grad. Einfache Unterernährung mit dem Ziel der Gewichtsreduzierung bessert nach NEWBURGH und CONN bei 90 % der Adipösen die Glukosetoleranz! Bei sehr vielen ist nach bedeutender Gewichtsabnahme sogar ein völlig normaler Test zu erwarten (42).

Wie kann man die Zusammenhänge zwischen Übergewicht bzw. Fettleibigkeit und herabgesetzter Glukosetoleranz bzw. Diabetes sehen?

Das vom Pankreas sezernierte Insulin ist zu einem Teil an Globuline gebunden. Dieses gebundene Insulin kann peripher freigesetzt werden und ist dann am Muskel- und Fettgewebe wirksam, während gebundenes Insulin selbst nur am Fettgewe-

be wirkt. Bei latenten Diabetikern haben BEIGELMANN und STEINKE vermehrt gebundenes Insulin festgestellt. ANTONIADES schließt daraus, daß der Diabetes Mellitus durch eine periphere Störung der Dissoziation dieser gebundenen Insulinkomplexe entsteht oder daß aus dem Pankreas ausgeschüttetes freies Insulin in erhöhtem Maße in die gebundene Form übergeführt wird (35).

STEINER teilt die Fettleibigkeit in zwei Gruppen ein. Bei der einen erfolgt teilweise eine Besserung der Glukosetoleranz durch Gewichtsabnahme, bei der zweiten aber verschlimmert sich trotz Gewichtsverlust die Zuckertoleranz. Er nimmt an, daß die pathologische Zuckertoleranz der Fettleibigen durch zwei Mechanismen bedingt ist. Bei der ersten Form ist die Fettleibigkeit primär, die Zuckerkrankheit dann die Folge. Durch vermehrte Nahrungszufuhr entsteht ein gesteigerter Insulinbedarf über die Sekretion der B-Zellen. Als Folge tritt im Laufe der Zeit ein relativer oder absoluter Insulinmangel und damit ein diabetischer Zustand auf. Dieser ist durch Herabsetzung der Nahrung reversibel. - Bei der zweiten Form ist der Diabetes primär, die Fettleibigkeit sekundär. Die gesteigerte Bindung des Insulins an Globuline mit erhöhter Stabilität bzw. verminderter Dissoziation dieses Komplexes führt zu einer Herabsetzung der Glukosezufuhr zu den Muskelzellen, gleichzeitig zu beschleunigter Glukosezufuhr zu den Fettzellen, wodurch die Fettleibigkeit gefördert wird. Durch Verminderung der Nahrungszufuhr ist hierbei keine Besserung zu erreichen (55).

Nach RABINOWITZ und ZIERLER wird zunächst bei Fettleibigkeit die Insulinproduktion gesteigert (46). Untersuchungen von BOTTERMANN (1965) ergaben bei Adipösen auch deutlich höhere Anstiege der insulinähnlichen Aktivität (ILA) als bei normalgewichtigen Vergleichspersonen nach i.v. Glukose- und Tolbutamidgaben (5). VAJDA fand bei fettleibigen Adoleszenten ein langes Nachdauern der Insulinaktivität, da nach anfänglich hyperglykämischer und nachfolgend hypoglykämischer Phase des Tests bei vielen (18 von 20) die Nüchternwerte nach 4 Stunden

noch nicht wieder erreicht waren (57).

Im Vordergrund steht jeweils die Blutzuckererhöhung, die aktiv eine Insulinmehrinkretion bewirkt. Die Annahme des adaptiven Hyperinsulinismus wurde durch Befunde von CHRISTOPHE und auch KARAM bestätigt (9, 30). CHRISTOPHE wies 1959 nach, daß bei fettleibigen hyperglykämischen Mäusen eine Erhöhung der zirkulierenden "insulin like activity" (ILA) besteht. KARAM fand 1962 bei Fettleibigen eine übertriebene Plasmainsulinantwort auf Glukosebelastung des menschlichen Organismus.

Es wird angenommen, daß sich die vermehrte Insulinausschüttung mit der Zeit erschöpft. Durch den relativen Insulinmangel entsteht eine diabetische Stoffwechsellage, obwohl die Werte der ILA zunächst über denen der Norm normalgewichtiger Personen liegen können. Zur Aufrechterhaltung des normalen KH-Stoffwechsels benötigt der Adipöse größere Mengen Insulin (11). Möglicherweise hängt sogar die Übergewichtigkeit dieser Personen mit der fettbildenden Wirkung des eigenen Insulins zusammen. Der Fettsüchtige kann sich "hungrig" essen, weil beim Essen die Insulinproduktion zu stark angeregt wird und die Fettassimilation zugunsten der vermehrten Fettsynthese in Frage gestellt wird. Eine stärkere Abgabe der Glukose aus dem Blut aber löst Hypoglykämie aus, was wieder zur Nahrungsaufnahme zwingt (BANSI 1940)(2, 33).

Die starke Steigerung der Insulinsekretion bei der Fettsucht ohne eine dem Anstieg des endogenen Insulins entsprechende Beeinflussung des Blutzuckerspiegels legt eine herabgesetzte biologische Wirkung des vermehrt in den Kreislauf ausgeschütteten Insulins nahe. Als Ursache dafür werden Insulinantagonisten diskutiert, die Hormone, Serum- und Gewebsfaktoren sein können.

ECKERT, GREEN und MIGEON haben bei einfacher Fettleibigkeit eine erhöhte Cortisolproduktion gefunden und halten einen Cortisolantagonismus für möglich, da dieses Hormon an verschiedenen Stellen im Organismus dem Insulin entgegengesetzt wirkt (14). Auch der bei Adipösen erhöht gefundene STH-Gehalt

des Serums stellt einen insulinantagonistischen Effekt dar (RECANT, 48). VALLANCE-OWEN und LILLEY entdeckten im Plasma fetter Prädiabetiker einen Insulinontaganisten, einen niedermolekularen Körper, den sie Synalbuminfaktor nannten. Dieser ist in vitro nur am Muskel- und nicht am Fettgewebe wirksam, denn die Insulinwirkung auf Rattenfettgewebe wurde durch den Antagonisten nicht herabgesetzt (58). Allerdings hält DITSCHUNEIT diesen Faktor nicht für einen Insulinantagonisten, sondern für ein Peptid mit stoffwechselaktiven Eigenschaften, die sogar teilweise insulinähnlich sind.

Neben dem bei Fettleibigkeit besonders zu diskutierenden Insulinantagonismus kommen auch andere Ursachen für eine Insulinunterempfindlichkeit bzw. -resistenz in Frage. Bei dem Altersdiabetes ist schon die Möglichkeit der morphologischen Störung im Pankreasgewebe und an den Gefäßen besprochen worden. Man muß hierbei auch an eine gewisse Resistenz in der Zelle denken (64).

Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre lassen immer stärker einen Zusammenhang zwischen dem Insulin und dem Fettgewebsstoffwechsel deutlich werden, der früher im wesentlichen unbekannt war. Mit der intensiveren Betrachtung und Erforschung des Fettstoffwechsels, nicht nur wegen der Bedeutung für den Diabetes, ist die lipogenetische Wirkung des Insulins näher beleuchtet worden.

Insulin als zentrales anaboles Hormon stimuliert einerseits die Fettsynthese, vermindert andererseits die Lipolyse, d.h. die hydrolytische Spaltung von Triglyceriden in Fettsäuren und Glyzerin. Auch in Anwesenheit von Glukose besteht diese antilipolytische Wirkung. Wenn genügend Insulin vorhanden ist, wird vermehrt Fett aus Glukose gebildet, während die Glykogenbildung vergleichsweise viel geringer ist. Neuere Untersuchungen lassen es möglich erscheinen, daß die bevorzugte und rasch mobilisierbare Energiequelle der Muskulatur nicht die Glukose, sondern Fett ist (35, 64c).

HALES und RANDLE nehmen bei dem "Fettsäuresyndrom" an, daß eine primäre Fettstoffwechselstörung zu vermehrter Freisetzung von freien Fettsäuren (FFS) führt, wie es auch für die Fettsucht nachgewiesen wurde (19). Das wirkt sich in einer Herabsetzung der Insulinempfindlichkeit des Muskel- und Fettgewebes aus, wodurch es konsekutiv zu Hyperglykämie und vermehrter Insulinsekretion kommt. Es reicht offenbar allein eine Steigerung des FFS-Spiegels aus, um eine Hyperinsulinämie mit verschlechterter Glukoseutilisation zu bewirken. Wegen dieses Befundes haben manche sogar davon gesprochen, daß dem Diabetes mellitus möglicherweise gar nicht eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, sondern eher des Fettstoffwechsels zugrunde liegt (64d).

Obwohl also die Ursachen für die vermehrte Entwicklung eines Diabetes bei Fettleibigkeit und Übergewicht noch vielfach unklar sind, dürfte doch der Zusammenhang zwischen Übergewicht und häufigerem Auftreten pathologischer Glukosetoleranztests gesichert sein und durch einige der angegebenen Erkenntnisse erklärt werden können. Mit dieser Tatsache wird man sich auseinandersetzen müssen, wenn es gilt, die Zuckerkrankheit zu verhüten oder zu behandeln.

4. Glukosetoleranz in Abhängigkeit von Lebensalter und Körpergewicht

Nach der Erfahrung, daß Glukosetoleranzstörungen mit zunehmendem Alter und mit zunehmendem Gewicht häufiger auftreten, ist zu erwarten, daß besonders oft bei denjenigen Personen eine verminderte Toleranz zu finden sein wird, die beide Faktoren, Übergewicht und hohes Alter aufweisen. Analysiert man unter diesem Gesichtspunkt die 138 auspekten Fälle, so fällt auf, daß 43,5 % (60 von 138) übergewichtig und über 50 Jahre alt sind. Andererseits findet man im Alter bis 50 Jahre und mit Untergewicht nur 7,2 %.

Obwohl bei der Aufteilung der 138 Personen in bis 50Jährige und über 50Jährige das Verhältnis 55 : 83 (oder 1 : 1,5) lautet, ist doch auffällig, wie sich diese Relation ändert, wenn zusätzlich das Gewicht herangezogen wird. Bei den bis 50Jährigen sind 29 übergewichtig, dagegen sind bei den über 50Jährigen 60 Personen übergewichtig. Das Verhältnis der beiden Altersgruppen lautet bei den Übergewichtigen nicht mehr 1 : 1,5, sondern ist auf 1 : 2,1 angestiegen. Daraus geht hervor, daß bei Kombination des Alters- und Gewichtsfaktors eine erhöhte Bereitschaft zu pathologischen KH-Stoffwechselsituationen gegeben ist. Mehr als zwei Drittel aller übergewichtigen Personen mit Glukosetoleranzstörungen sind älter als 50 Jahre. Sogar 60 von 83 Untersuchten über 50 Jahre haben ein Übergewicht von 3 kg und mehr, 37 noch ein Übergewicht von 10 kg und mehr.

Die Beurteilung ist schwierig, welcher der beiden Faktoren, Alter oder Gewicht, vorwiegend für die pathologische Glukosetoleranz verantwortlich ist. Besonders wird der Übergewichtige wegen der ursächlicheren Störung des KH- und Fettstoffwechsels zu einer herabgesetzten Glukosetoleranz neigen, unabhängig vom Alter zunächst. Kommt erschwerend aber noch ein Alter über 50 Jahre hinzu, so wird eine Störung noch wahrscheinlicher. Die Gefahr, daß bei einem Fettleibigen, der sein Gewicht nicht reduziert, eine Stoffwechselstörung

auftritt, ist um so größer, je älter er wird. Im Gegensatz dazu kann man feststellen, daß Menschen mit einem normalen Gewicht oder sogar Untergewicht auch in höherem Alter viel weniger Gefahr laufen, eine diabetische Stoffwechsellage zu entwickeln. Nur 26 der suspekten Personen waren norm- oder untergewichtig und bis 50 Jahre alt; 10 waren davon untergewichtig. Nur 5 von 138 waren bis 40 Jahre alt und hatten Untergewicht.

Die beste Prophylaxe bzw. Therapie scheint daher die Reduktion des Übergewichts auf Normalwerte (Soll- oder Idealwerte), die beispielsweise nach BROCA berechnet werden. Es ist die einfachste und günstigste Möglichkeit, eine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel zu vermeiden, zu verzögern oder gegebenenfalls sogar zu beseitigen.

Es kann also festgestellt werden, daß zunehmendes Alter und Übergewicht zum Diabetes disponieren und eine echte Relation zwischen diesen beiden Faktoren und der Schwere einer Glukosetoleranzstörung besteht.

5. Geschlechtsunterschiede bei Glukosetoleranzstörungen

Grundsätzlich zeigen Männer und Frauen vermehrt Störungen mit zunehmendem Alter, sie zeigen auch häufiger eine herabgesetzte Toleranz bei höherem Gewicht oder Übergewicht. Auch bei Kombination beider Faktoren ist die ansteigende Tendenz zu Glukosetoleranzstörungen erkennbar.

Dennoch gibt es interessante Abweichungen zwischen den Geschlechtern. Da fast dieselbe Anzahl Männer wie Frauen untersucht worden sind (2147 Männer, 2040 Frauen), ist der Ausgangspunkt, auf den man sich beziehen kann, nahezu gleich. Es fällt auf, daß nach dem Screening die Frauen häufiger eine Störung der Glukosetoleranz zeigen als die Männer, und zwar in 8,1 % gegenüber 6,5 %. Dabei liegen die Frauen sowohl in allen Altersklassen als auch in allen Gewichts- und Brocagruppen über den entsprechenden Prozentzahlen der Männer.

Erstaunlich ist, daß bei der Kontrolluntersuchung sich das Verhältnis ausgleicht. Das ist insofern erklärlich, als viel mehr Frauen ein niedriges Gewicht gehabt haben und nun dementsprechend bei der individuellen Belastung weniger Glukose zu verstoffwechseln hatten.

Bei den Personen mit einer zweimal nachgewiesenen Glukosetoleranzstörung zeigt sich, daß die Frauen gerade in den Gruppen entscheidend überwiegen, in denen sich die prädestinierenden Faktoren für eine Minderung der Toleranz finden, nämlich in der hohen Altersgruppe über 60 J., in den Gewichtsgruppen über 90 kg und in der Brocagruppe 7, in der die Personen mit einem Übergewicht von 20 kg und mehr registriert sind.

Das Verhältnis Männer zu Frauen bei den 138 suspekten Personen ist 60 : 78 oder 1 : 1,3. Bei den verschiedenen Blutzuckerhöhen erkennt man, daß bei den gerade pathologischen Werten bis 169 mg% fast doppelt soviel Frauen wie Männer auffallen; 40 % aller Störungen bei den Männern gehören in

diese Gruppe, dagegen 60 % aller Störungen bei den Frauen. Die Männer sind daher in den höheren BZ-Gruppen weit häufiger vertreten. Ein Drittel der suspekten männlichen Personen (20 von 60) haben immerhin BZ-Werte über 200 mg%, nur ein Fünftel der suspekten Frauen (16 von 78) liegt über diesem Wert.

Die Regressionsanalyse macht diesen Geschlechtsunterschied an Hand der verschieden verlaufenden BZ-Kurven bei der Altersrelation deutlich (vgl. Abb. 1). Dabei haben Männer generell etwas höhere Werte, und der Blutzucker steigt auch mit dem Alter etwas steiler an. Die mittleren pathologischen Blutzuckerwerte der Männer liegen um etwa 9 mg% höher (192 mg% gegenüber 183 mg% bei den Frauen).

Diese Ergebnisse besagen, daß bei Frauen etwas häufiger mit einer Glukosetoleranzstörung gerechnet werden muß. Die Männer scheinen aber dafür zu schwereren Kohlenhydratstoffwechselstörungen zu neigen.

V. Zusammenfassung

1. Bei 4187 Beschäftigten zweier Berliner Bezirksämter und eines Berliner Industriebetriebes wurde im Rahmen einer Reihenuntersuchung zur Früherkennung des Diabetes mellitus die Glukosetoleranz mit einer oralen Belastung von 75 g Glukose untersucht. Die Probanden wurden in sechs Altersklassen aufgeteilt, für die - getrennt nach Geschlechtern - die normalen oberen Grenzwerte für den Blutzucker 2 Stunden nach Belastung statistisch errechnet wurden.

2. Folgende Grenzwerte wurden ermittelt: Männer bis 20 Jahre 125 mg %, 20 bis 60 Jahre 135 mg%, über 60 Jahre 142 mg%. Bei den Frauen ergab sich für alle Altersklassen ein Grenzwert von 140 mg%.

3. Nach diesen Kriterien wiesen 304 Personen (= 7,3%), davon 139 Männer und 165 Frauen, eine Glukosetoleranzstörung auf. Es fand sich eine signifikante Korrelation des pathologischen Testausfalls mit dem Lebensalter und dem Körpergewicht: mit zunehmendem Alter und Gewicht stieg die Zahl der Personen mit Verdacht auf subklinischen Diabetes prozentual an. Dabei wiesen die Frauen in allen Gruppen die höheren Prozentwerte auf.

4. Von den beim Screening aufgefallenen Personen kamen 224 zu einer Kontrolluntersuchung, bei der die Probanden individuell mit 1 g Glukose pro kg Körpergewicht belastet wurden. Nach den erwähnten Kriterien zeigten 138 Personen (= 61,6%) erneut pathologisch erhöhte 2 Stunden-Blutzuckerwerte. Mittels einer Regressionsanalyse konnte auch hier ein signifikanter Zusammenhang mit dem Lebensalter, jedoch nicht mit dem Körpergewicht, nachgewiesen werden. Außerdem zeigte sich, daß mit zunehmendem Lebensalter auch die absolute Höhe der 2 Stunden-Blutzuckerwerte signifikant zunahm.

5. Beim Screening wurden die Frauen vermutlich wegen ihres durchschnittlich geringeren Körpergewichts mit 75 g Glukose zu hoch belastet und hatten deshalb bezogen auf das Gesamtkollektiv zunächst weitaus häufiger eine herabgesetzte Glukosetoleranz. Nach zweimaliger Untersuchung zeigten die Frauen im Vergleich zu den Männern jedoch nur wenig häufiger (1,3 : 1) pathologische Blutzuckerwerte. Bei den Männern fanden sich aber deutlich höhere Blutzuckerkonzentrationen.

6. Bei beiden Untersuchungen neigten besonders die über 50Jährigen und die Übergewichtigen in starkem Maße zu einer Glukosetoleranzstörung.

7. Bei über einem Drittel der primär verdächtigen Personen fiel bei der Kontrolluntersuchung der Test normal aus, was überwiegend auf die geänderte Glukosemenge bezogen wird. Mit der individuellen Belastung sind offenbar die echten Glukosetoleranzstörungen besser zu erkennen.

VI. Literatur

1 ALBANESE, A. - R. HIGGINS, L. ORTO, A. BELMONT, and R. DIBALLO: Metabolism 3, 154 (1954)

2 BANSI, H.W.: Fettstoffwechsel und Übergewicht. Dtsch. Ärztebl. 45, 2543 (1968)

3 BJÖRNTORP, P. - A. JONSSON, and B. HOOD: Blood glucose, free fatty acids and intravenous glucose tolerance test in obese patients on different diets. Acta med. Scand. 178, 175 (1965)

4 BLOTNER, H.: Effect of prolonged physical inactivity on tolerance of sugar. Arch. Int. Med. 75, 39 (1945)

5 BOTTERMANN, P. - K. SCHWARZ und K. KOPETZ: Über das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Serum bei der Fettsucht. Dtsch.Med.Wschr. 90, 917 (1965)

6 BÜHR, P.A.: Über den Einfluß länger dauernder körperlicher Inaktivität auf die Blutzuckerkurve nach oraler Glukosebelastung. Helv.med.Acta 30, 156 (1963)

7 CHESROW, E.J., and J.M. BLEYER: The glucose tolerance test on the aged. Geriatrics 9, 276 (1954)

8 CHLOUVERAKIS, C. - R.J. JARRETT, and H. KEEN: Glucose tolerance, age, and circulating insulin. Lancet I, 806 (1967)

9 CHRISTOPHE, J. - Y. DAGENAIS, and J. MAYER: Increased circulating insulin-like activity in obese-hyperglycaemic mice. Nature (Lond.) 184, 61 (1959)

10 DANOWSKI, T.: Diabetes mellitus with emphasis on children and young adults. Baltimore 1957

11 DAWEKE, H. - H.van LANDEGHEM, I. BACH, H. ZIMMERMANN und A. BREITBACH: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas. Klin.Wschr. 43, 185 (1965)

12 DEREN, M.D.: Dextrose tolerance in the aged. J.Lab. and Clin.Med. 22, 1138 (1937)

13 Mc.DONALD, G.W. - G.F. FISHER, and C. BURNHAM, Washington, D.C.: Reproducibility of the oral glucose tolerance test. Diabetes 14, 473 (1965)

14 ECKERT, J.P. - O.C. GREEN, and C.J. MIGEON: The rate of production and degradation of cortisol in obesity. (abstract) Proc. 43rd Meeting Endocrin. Soc., June 1961, p. 41

15 FREE, A.H.: Encymatic determinations of glucose. Adv.Clin.Chem. 6, 67 (1963)

16 FREHNER, H.U. und T. WEGMANN: Zur Frage der Hyperglykämie und Glukosurie beim frischen Herzinfarkt. Schweiz.med.Wschr. 93, 1592 (1963)

17 GUTSCHE, H.: Glukosetoleranzminderung bei Verwaltungsangestellten und Industriearbeitern nach individueller Glukosebelastung. I. Jugoslawisches Diabetes Symposium, Zagreb 1968, ZBORNIK RADOVA, S. 165-167

18 GOTO, Y.: Significance of the two-dose glucose tolerance test. Criticism of the Staub-effect. Metabolism 4, 323 (1955)

19 HALES, C.N., and P.J. RANDLE: Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentration of glucose, non-esterified fatty acid, and insulin during oral glucose-tolerance tests. Lancet I, 790 (1963)

20 HAMMAN, L., and J.J. HIRSCHMAN: Arch.Int.Med. 20, 761 (1917)

21 HÖLZER, K.H.: Diätetische Behandlung des Diabetes mellitus. Internist 3, 130 (1964)

22 HOFSTATTER, L. - A. SONNENBERG, and W.B. KOUNTZ: The glucose tolerance test in elderly patients. Biol.Symposia 11, 87 (1945)

23 HORSTERS, H.: Über die individuelle Konstanz der Blutzuckerkurven beim Menschen. Z.Ges.Exp.Med. 83, 72 (1932)

24 HORVATH,S.M. - R. WISOTSKY, and W. CORWIN: The oral glucose tolerance test in old men. J.Gerontol. 2, 25 (1947)

25 JACOBSEN, Aa.Th.B.: Der Blutzucker bei gesunden Personen und Diabetikern. (dänisch) Gyldendal, Kopenhagen 1917

26 JOHN, H.J.: Repeated glucose tolerance test in children. J.Pediat. 14, 737 (1939)

27 JOHN, H.J.: Glucose tolerance studies in children and in adolescents. Endocrin. 18, 75 (1934)

28 JOHN, H.J.: A summary of the findings in 1100 glucose tolerance estimations. Endocrin. 13, 388 (1929)

29 JOSLIN, E.P. - H.F. ROOT, P. WHITE, and A. MARBLE: The treatment of diabetes mellitus. 7th ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1940

30 KARAM, J.H. - G.M. GRODSKY, and P.H. FORSHAM: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. (abstract) Proc.Amer.Diab.Ass., June 1962, p.12

31 KENT, G.T., and J.R. LEONARDS: Analysis of tests for diabetes in 250.000 persons screened for diabetes using finger blood after a carbohydrate load. Diabetes 17, 274 (1968)

32 KIENHOLZ, M.: Der intravenöse Glukosetoleranztest. Med.Welt 18 N.F. 46, 2760 (1967)

33 KNICK, B.: Über die Ursachen und die Entstehung der Zuckerkrankheit. Der Diabetiker 8, 295 (1968)

34 KOSAKA, K. - Y. MIZUNO, and T. KUZUYA, Tokio: Reproducibility of the oral glucose tolerance test and the rice-meal test in mild diabetics. Diabetes 15, 12: 901 (1966)

35 KUNZ, O: Das Diabetes mellitus-Syndrom. Der Diabetes mellitus im Licht moderner Forschungsergebnisse. Urban und Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin 1965

36 LUNDBAEK, K.: Der intravenöse Glukosetoleranztest. Triangel 5/1964

37 MARSHALL, F.W.: Sugar content of the blood in elderly people. Quartl.J.Med. 24, 257 (1931)

38 MEHNERT, H. - H. SEWERING, W. REICHSTEIN und H. VOGT: Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68. Dtsch.Med.Wschr. 43, 2044 (1968)

39 MITCHELL, F.L, and W.T. STRAUSS: Relation of postprandial blood-glucose level to the oral glucose-tolerance curve. Lancet I, 1185 (1964)

40 MOORHOUSE, J.A. - G.R. GRAHAME, and N.J. ROSEN: Relationship between intravenous glucose tolerance and the fasting blood glucose level in healthy and in diabetic subjects. J.Clin.Endocrin. 24, 145 (1964)

41 MOSENTHAL, H.O., and E. BARRY: Criteria for and interpretation of normal glucose tolerance tests. Ann.Int.Med. 33, 1175 (1950)

42 NEWBURGH, L.H., and J.W. CONN: A new interpretation of hyperglycemia in obese middle-aged persons. J.Amer.med.Ass. 112, 7 (1939)

43 NILSSON, S.E.: Genetic and constitutional aspects of diabetes mellitus. Acta med.Scand. 375 (1962)

44 OGILVIE, R.F.: Sugar tolerande in obese subjects. Review of sixty-five cases. Quart.J.Med. 28, 345 (1935)

45 OTTO, H.: Aktuelle Fragen der Früherkennung des Diabetes mellitus. Med.Welt 18 N.F. 49, 2956 (1967)

46 RABINOWITZ, D., and K.L. ZIERLER:
Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism.
J.Clin.Invest. 41, 2173 (1962)

47 RAPTIS, S. - K.E. SCHRÖDER, J.D. FAULHABER und E.F. PFEIFFER:
Stimulierung der Insulinsekretion durch Sekretin bei Diabetikern.
Dtsch.Med.Wschr. 50, 2420 (1968)

48 RECANT, L. - H. ALP, M. KOCH, and J. EGGEMANN:
Plasma insulin-like activity (ILA): insulin plus adipose tissue inhibitors?
J.Clin.Invest. 42, 968 (1963)

49 ROST, G. - G. HONIGMANN und V. SCHLIACK:
Altersabhängige Einordnungskriterien der oralen 100 g-Glukosebelastung zur Labordiagnostik des Diabetes mellitus.
Z.Ges.Inn.Med. 21, 289 (1966)

50 SCHILLING, W.H. - K. OBERDISSE, K.A. HÜTER und A. BLANK:
Vergleichende Untersuchungen mit der oralen und intravenösen Glukosebelastung zur Erfassung einer verminderten Kohlenhydrattoleranz.
Diabetologia 1, 187 (1965)

51 SCHLIACK, V. - H.-D. JUNG, A. KAEDING und G. ROST:
Das Deutsche Gesundheitswesen.
Heft 6/1963, 18. Jahrgang, S. 230

52 SHORT, J.J., and H.J. JOHNSON:
Glucose tolerance in relation to weight and age.
Forty-ninth annual meeting of the Association of Life Insurance Medical Directors of America, Oct. 1938

53 SILVERSTONE, F.A. - M. BRANDFONBRENNER, N.W. SHOCK, and M.J. YIENGST:
Age differences in the intravenous glucose tolerance tests and the response to insulin.
J.Clin.Invest. 36, 504 (1957)

54 SPENSE, J.C.:
Some observations on sugar tolerance with special reference to variations found at different ages.
Quart.J.Med. 14, 314 (1921)

55 STEINER, A.: Die Zuckertoleranzkurve der Fettleibigen während einer Abmagerungskur.
Z.klin.Med. 158, 354 (1965)

56 UNGER, R.H.: The standard two-hour oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia.
Ann.Int.Med. 47, 1138 (1957)

57 VAJDA, B. - F.P. HEALD, and J. MAYER:
Intravenous glucose tolerance in obese adolescents.
Lancet I, 902 (1964)

58 VALLANCE-OWEN, J., and M.D. LILLEY:
Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics.
Lancet I, 806 (1961)

59 VECCHIO, T.J. - H.L. OSTER, and D.L. SMITH:
Oral sodium tolbutamid and glucose tolerance tests.
Arch.intern.Med. 115, 161 (1965)

60 WAITZKIN, L.: A survey for unknown diabetics in a mental hospital. II. Men from age 50.
Diabetes 15, 164 (1966)

61 Diabetes mellitus: Report of a WHO Expert Commitee, World Health Organisation, Technical Report Series No. 310

62 Glucose tolerance and glycosuria in the general population. (Report of a Working Party appointed by the College of General Practitioners).
Brit.med.J. 1963, II, 655

63 Anleitung zur Blutzuckerbestimmung mit der Biochemica Test Combination. C.F. Boehringer u. Soehne GmbH, Mannheim, Biochm. Abteilung

64 "Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die endokrine Regulation des Fettstoffwechsels."
12. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, zugleich zweite Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Wiesbaden vom 21.-23.4.1966.
Schriftleitung: Prof. Dr. E. Klein
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967

a) GEPTS, W.: Morphologie des Inselapparates beim Diabetes des Menschen, S. 40 ff.

b) RENOLD, A.E.: Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. S. 45 f.

c) JEANRENAUD, B. und W. STAUFFACHER: Die Wirkung des Insulins am Fettgewebe. S. 188 ff.

d) DITSCHUNEIT, H.: Insulinantagonisten. S. 83 ff.

Herrn Privatdozent Dr.med. G. Laudahn erlaube ich mir, für die Überlassung der Arbeit und für die stete Förderung, die sie durch seinen Rat erfahren hat, aufrichtigen Dank zu sagen. Ebenso möchte ich Herrn Oberarzt Dr.med. H. Gutsche für seine wertvolle Unterstützung, besonders in Fragen der Klinik, herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 22. Dezember 1943 wurde ich, Michael Friedrich-Karl Hugo Zimmermann, als Sohn des Arztes Dr. Friedrich Zimmermann und der Ärztin Dr. Gisela Zimmermann, geb. Haupt, in Ingolstadt geboren.

Nach sechsjähriger Grundschulzeit besuchte ich ab April 1955 das Albert-Schweitzer-Gymnasium in Berlin-Neukölln, an dem ich am 2. März 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Sommersemester 1962 wurde ich am 26.6.1962 an der Freien Universität Berlin zum Medizinstudium immatrikuliert und bestand nach 11 Semestern dort am 11. März 1968 die ärztliche Prüfung.

Von der Medizinalassistentenzeit habe ich bisher 10 Pflichtmonate auf der chirurgischen bzw. inneren Abteilung des Städt. Wenckebach-Krankenhauses abgeleistet.